

19

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11

N° de publication :

2.098.587

(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

21

N° d'enregistrement national :

70.26844

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

15 BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

22

Date de dépôt.....

21 juillet 1970, à 15 h 40 mn.

Date de la décision de délivrance.....

14 février 1972.

Publication de la délivrance.....

B.O.P.I. — «Listes» n. 10 du 10-3-1972.

51

Classification internationale (Int. Cl.)..

C 07 c 103/00.

71

Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

73

Titulaire : *Idem* 71

74

Mandataire :

54

Dérivés salicyliques de la diphenylamine.

72

Invention de : Robert Aries.

33

32

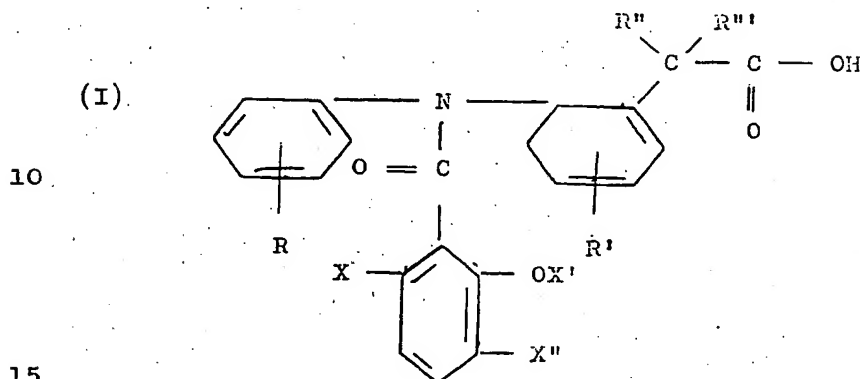
31

Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des nouveaux amides dérivés de l'acide salicylique et de la diphénylamine.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale I ci-après :

5



Dans cette formule, R et R', semblables ou différents, représentent chacun une à trois substitutions facultatives pouvant être un ou des halogènes et/ou un ou des restes alcoyle et/ou trifluorométhyle et/ou un ou des groupes alcoxy ; R'' et R''', semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger. X représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger ; X' représente un atome d'hydrogène ou un reste alcanoyle léger ; X'' représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger.

Sont également visés par l'invention, les sels formés entre les composés définis ci-dessus et les métaux ou les bases azotées.

A titre d'exemples non limitatifs de métaux pouvant se trouver combinés dans les sels de l'invention, il peut être cité le sodium, le potassium, le lithium, le calcium, le strontium, le magnésium, l'aluminium, le fer, le zinc, le manganèse et le bismuth.

A titre d'exemples non limitatifs de bases azotées pouvant se trouver combinées dans les sels de l'invention, il peut être cité l'ammoniac, les amines primaires, secondaires ou tertiaires et les hétérocycles azotés.

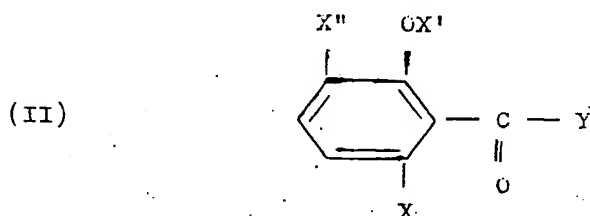
Les composés de l'invention possèdent des propriétés analgésiques, antipyrétiques, antiinflammatoires et anti-rhumatismales.

70 26844

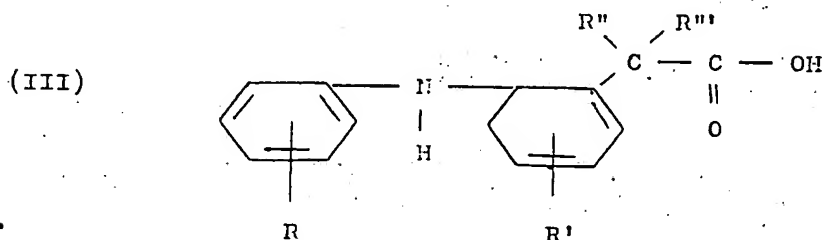
2098587

L'emploi des composés sus définis comme produits à usage pharmaceutique n'est toutefois pas visé par la présente invention.

L'invention vise, par contre, la fabrication des composés sus définis suivant un procédé selon lequel on fait agir un halogénure de salicyloyle défini par la formule II suivante :



dans laquelle Y est un halogène, X, X' et X'' étant comme il a été dit précédemment, sur une diphenylamine définie par la formule générale III suivante :



dans laquelle R, R', R'' et R''' sont comme il a été dit précédemment.

L'opération est effectuée, préférablement, dans un liquide inerte servant de solvant ou support comme, par exemple, un hydrocarbure, un éther-oxyde, un hétérocycle oxygéné, un N,N-dialcoylamide ou leurs mélanges et en présence d'un accepteur d'acide tel que, par exemple, une base minérale ou organique tertiaire, le dit accepteur pouvant constituer tout ou partie du solvant ou support.

La réaction peut être effectuée à la température ambiante ; on peut aussi opérer à une température différente en vue de ralentir ou accélérer la réaction et augmenter la qualité ou le rendement de l'opération.

Un variante du procédé ci-dessus indiqué consiste à utiliser un dérivé N-métallique de la diphenylamine III comme, par exemple, un dérivé sodé, celui-ci étant obtenu par l'action de l'hydruure ou de l'amidure de sodium.

Exemple 1Acide N-salicyloyl (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique

Dans 1 litre de benzène sec, on introduit 29,7 grammes (0,1 mole) d'acide (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique et
 5 10,1 grammes (0,1 mole) de triéthylamine ; on agite à la température ambiante et ajoute, peu à peu, en agitant, 15,7 grammes (0,1 mole) de chlorure de salicyloyle ; on agite encore pendant 30 minutes, porte au reflux pendant 30 minutes et filtre pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine ; le
 10 filtrat est placé dans un évaporateur rotatif pour éliminer le benzène sous pression réduite ; le résidu est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole et séché sous vide.

Exemple 2

Le tableau ci-après indique les composés qui peuvent,
 15 notamment être obtenus lorsque l'acide (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique est remplacé dans la réaction de l'exemple 1 par un autre composé de formule générale III.

	Composé utilisé				Composé obtenu
	R	R'	R''	R'''	
20	dichloro-2,6	méthoxy-5	H	H	Acide N-salicyloyl (dichloro-2,6 anilino)-2 méthoxy-5 phénylacétique
25	dichloro-2,6	chloro-5	H	H	Acide N-salicyloyl(dichloro-2,6 anilino)-2 chloro-5 phénylacétique
	dichloro-2,6	Bromo-5	H	H	Acide N-salicyloyl(dichloro-2,6 anilino)-2 bromo-5 phénylacétique
30	Méthyl-3	Chloro-5	H	H	Acide N-salicyloyl(méthyl-3 anilino)-2 chloro-5 phénylacétique
	Dichloro-2,6	H	H	H	Acide N-salicyloyl(dichloro-2,6 méthyl-3 anilino)-2 phénylacétique
35	méthyl-3	Méthoxy-5	H	H	Acide N-salicyloyl(méthyl-3 anilino)-2 méthoxy-5 phénylacétique
40					

70 26844

4

2098587

	Trifluoro-méthyl-3	H	H	H	Acide N-salicyloyl(trifluoro-méthyl-3 anilino)-2 phényl-acétique
5	Dichloro-2,6	H	Méthyl	H	Acide N-salicyloyl [(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl]-2 propionique
	Dichloro-2,6	H	Ethyl	H	Acide N-salicyloyl [(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl]-2 butyrique
10	Dichloro-2,6	H	Méthyl	Méthyl	Acide N-salicyloyl [(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl]-2 méthyl-2 propionique
15	Dichloro-2,6	H	Ethyl	Ethyl	Acide N-salicyloyl [(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl]-2 éthyl-2 butyrique
20	Dichloro-2,6	Méthoxy-5	Méthyl	H	Acide N-salicyloyl [(dichloro-2,6 anilino)-2 méthoxy-5 phényl]-2 propionique

Exemple 3

Le tableau ci-après indique les composés qui peuvent, notamment, être obtenus lorsque le chlorure de salicyloyle est remplacé dans la réaction de l'exemple 1 par un autre chlorure d'acide de formule générale II.

30	chlorure utilisé			Composé obtenu
	X'	X''	X	
	Acétyl	H	H	Acide N-(acétoxy-2 benzoyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-acétique
35	Propionyl	H	H	Acide N-(propionyloxy-2 benzoyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-acétique
40	H	Méthyl	H	Acide N-(méthyl-3 salicyloyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-acétique

70 26844

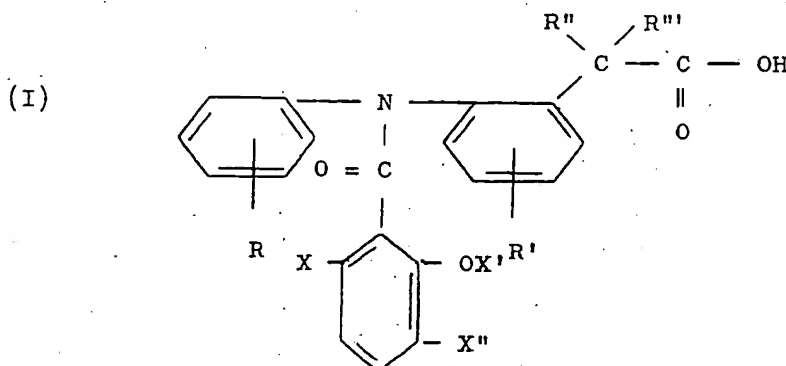
5

2098587

	H	Ethyl	H	Acide N-(éthyl-3 salicyloyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phényl- acétique
	H	Isopropyl	H	Acide N-(isopropyl-3 salicyloyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phényl- acétique
5				
	H	Isobutyl	H	Acide N-(isobutyl-3 salicyloyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phényl- acétique
10	H	H	Méthyl	Acide N-(méthyl-6 salicyloyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phényl- acétique
	H	H	Isopropyl	Acide N-(isopropyl-6 salicyloyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phényl- acétique
15				
	H	Méthyl	Méthyl	Acide N-(diméthyl-3,6 salicyloyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phényl- acétique
	H	Méthyl	Ethyl	Acide N-(éthyl-6 méthyl-3 salicyl- oyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique
20				
	H	Méthyl	Isopropyl	Acide N-(isopropyl-6 méthyl-3 salicyloyl) (dichloro-2,6 anilino) -2 phénylacétique
25	H	Isopropyl	Isopropyl	Acide N-(diisopropyl-3,6 salicyl- oyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique
	Acétyl	Méthyl	H	Acide N-(acétoxy-2 méthyl-3 benzoyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique
30				
	Acétyl	Méthyl	Méthyl	Acide N-(acétoxy-2 diméthyl-3,6 benzoyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique
	Acétyl	Méthyl	Isopropyl	Acide N-(acétoxy-2 isopropyl-6 méthyl-3 benzoyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique
35				

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels nouveaux constitués par les composés définis par la formule générale I suivante :



15 dans laquelle, R et R', semblables ou différents, représentent chacun une à trois substitutions facultatives pouvant être un ou des halogènes et/ou un ou des restes alcoyle et/ou trifluorométhyle et/ou un ou des groupes alcoxy ;

R'' et R''', semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger.

X représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger ;

X' représente un atome d'hydrogène ou un reste alcanoylé léger ;

X'' représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger.

2°. Produit conforme à la première revendication constitué par l'acide N-(salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique.

3°. Produits conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Acide N-salicyloyl(dichloro-2,6 anilino)-2 méthoxy-5 phénylacétique

30 Acide N-salicyloyl(dichloro-2,6 anilino)-2 chloro-5 phénylacétique

Acide N-salicyloyl(dichloro-2,6 anilino)-2 bromo-5 phénylacétique

Acide N-salicyloyl(méthyl-3 anilino)-2 chloro-5 phénylacétique.

35 Acide N-salicyloyl(dichloro-2,6 méthyl-3 anilino)-2 phénylacétique

Acide N-salicyloyl(méthyl-3 anilino)-2 méthoxy-5 phénylacétique

Acide N-salicyloyl(trifluorométhyl-3 anilino)-2 phénylacétique

4°. Produits conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Acide N-salicyloyl \angle -(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl]-2
propionique

Acide N-salicyloyl \angle -(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl]-2
butyrique

- 5 Acide N-salicyloyl \angle -(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl]-2 méthyl-2
propionique

Acide N-salicyloyl \angle -(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl]-2 éthyl-2
butyrique

Acide N-salicyloyl \angle -(dichloro-2,6 anilino)-2 méthoxy-5 phényl]-

- 10 2 propionique

5°. Produits conformes à la première revendication constitués
par les composés suivants :

Acide N-(acétoxy-2 benzoyl)(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-
acétique

- 15 Acide N-(propionoxy-2 benzoyl)(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-
acétique

6°. Produits conformes à la première revendication constitués
par les composés suivants :

Acide N-(méthyl-3 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-
20 acétique

Acide N-(éthyl-3 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-
acétique

Acide N-(isopropyl-3 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-
acétique

- 25 Acide N-(isobutyl-3 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-
acétique

Acide N-(méthyl-6 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2 phényl-
acétique

Acide N-(isopropyl-6 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2

- 30 phénylacétique

7°. Produits conformes à la première revendication constitués
par les composés suivants :

Acide N-(diméthyl-3,6 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2
phénylacétique

- 35 Acide N-(éthyl-6 méthyl-3 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2
phénylacétique

Acide N-(isopropyl-6 méthyl-3 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-
2 phénylacétique

Acide N-(diisopropyl-3,6 salicyloyl)(dichloro-2,6 anilino)-2

- 40 phénylacétique

8°. Produits conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

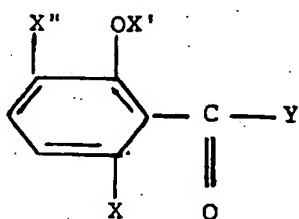
Acide N-(acétoxy-2 méthyl-3 benzoyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique

5 Acide N-(acétoxy-2 diméthyl-3,6 benzoyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique

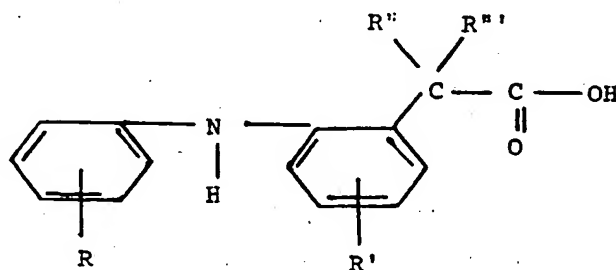
Acide N-(acétoxy-2 isopropyl-6 méthyl-3 benzoyl) (dichloro-2,6 anilino)-2 phénylacétique.

9°. Produits constitués par les sels d'addition entre les
10 composés définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 8 et les métaux ou les bases organiques azotées.

10°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogénure d'acide défini par la formule générale II suivante :



dans laquelle Y est un halogène, X, X' et X'' étant comme il est dit dans la première revendication, sur un acide défini par la formule générale suivante :



dans laquelle R, R' et R'' et R''' sont comme il a été dit dans la première revendication.

11°. Procédé comme il est dit dans la revendication 10,
35 l'opération étant effectuée en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base minérale ou organique tertiaire.

12°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogénure d'acide tel qu'il est défini dans la revendication
40 10 sur un dérivé N-métallique d'un composé représenté par la formule III.

